

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 717 387

②1 N° d'enregistrement national :

94 03142

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 9/20

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 17.03.94.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : HI PHARMTECH société anonyme —
FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 22.09.95 Bulletin 95/38.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦2 Inventeur(s) : Demichelis Alain Gilles, Barbero née
Woltock Maryvonne, Le Vu Dominique, Martani Rosa,
Lecointre Bertrand et Rabot Patricia.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Plasseraud.

⑤4 Procédé de fabrication de comprimés à croquer à base de troxérutine, de carbonate de calcium, de phosphate de calcium, d'aspartate d'arginine, de glutamate d'arginine d'amoxicilline.

⑤7 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de comprimés à croquer dont la substance active est choisie dans le groupe comprenant la troxérutine, le carbonate de calcium, le phosphate de calcium, l'aspartate d'arginine, le glutamate d'arginine et l'amoxicilline, caractérisé en ce qu'on fait comporter au comprimé une quantité efficace de poudre de cacao à titre d'agent de masquage du goût et d'agent de compression.

FR 2 717 387 - A1



Procédé de fabrication de comprimés à croquer à base de troxérutine, de carbonate de calcium, de phosphate de calcium, d'aspartate d'arginine, de glutamate d'arginine, d'amoxicilline

5 L'invention a pour objet un procédé de fabrication de comprimés à croquer dont la substance active est choisie dans le groupe comprenant la troxérutine, le carbonate de calcium, le phosphate de calcium, l'aspartate d'arginine, le glutamate d'arginine et l'amoxicilline.

10 L'invention a également pour objet des comprimés à croquer dont la substance active est choisie dans le groupe comprenant la troxérutine, le carbonate de calcium, le phosphate de calcium, l'aspartate d'arginine, le glutamate d'arginine et l'amoxicilline et qui sont
15 susceptibles d'être obtenus par ce procédé.

Il est connu que les substances actives venant d'être énumérées présentent un goût et/ou une odeur désagréables.

20 Cette particularité est gênante étant donné qu'elle conduit à des réticences du point de vue du volume et de l'absorption des comprimés à base de ces substances, notamment de la part des enfants et des personnes âgées.

Il a déjà été proposé de remédier à cet état de choses en faisant comporter aux comprimés à base des
25 substances actives en question un enrobage qui peut être à base de sucre, de matériaux cireux, de matériaux à haut poids moléculaire, de lipides ou de mélange de lipides.

Il a également été proposé de faire comporter aux comprimés du genre en question des arômes, des édulcorants
30 ou encore des huiles essentielles, notamment de Citrus.

Aucune de ces solutions n'a donné entièrement satisfaction.

L'invention a donc pour but, surtout, de remédier aux inconvénients de l'art antérieur et de fournir un
35 procédé propre à permettre la fabrication de comprimés à croquer à base des substances actives susmentionnées

donnant entièrement satisfaction.

Or, la Société Demanderesse a eu le mérite de trouver à l'issue de recherches approfondies que ce but pouvait être atteint dès lors qu'il est fait recours à de la poudre de cacao à titre d'agent de masquage du goût et/ou des odeurs désagréables générées par les substances actives en question.

Le mérite de la Société Demanderesse est d'autant plus grand, qu'elle a trouvé que la mise en oeuvre de la poudre de cacao en tant qu'agent de masquage du mauvais goût et/ou des odeurs désagréables des substances actives en question permettait au surplus de supprimer les agents de compression classiques, la poudre de cacao s'étant montrée de façon surprenante et inattendue apte à jouer le rôle d'agent de compression, dès lors qu'elle est mise en oeuvre en une proportion suffisante.

En conséquence, le procédé de fabrication conforme à l'invention de comprimés à croquer à base de carbonate de calcium, de phosphate de calcium, de troxérutine, d'aspartate d'arginine, de glutamate d'arginine et d'amoxicilline est caractérisé par le fait qu'avant l'étape de compression proprement dite, on fait comporter au mélange des substances entrant dans la constitution du comprimé une proportion suffisante de poudre de cacao, cette proportion étant d'environ 1 % à environ 50 % en poids et de préférence de 14 à 30 % en poids par rapport à la masse totale du comprimé.

Selon un mode de réalisation avantageux du susdit procédé, la poudre de cacao mise en oeuvre présente une granulométrie de 25 à 75 microns.

On rappelle tout d'abord que, comme connu, le procédé de fabrication d'un comprimé à croquer comprend les étapes suivantes :

- mélange de la poudre de cacao avec la substance active et les excipients entrant dans la constitution du comprimé à préparer,

- mouillage, notamment avec de l'eau ou de l'alcool jusqu'à l'obtention d'une masse humide, dont la teneur en matières sèches est de 80 % à 95 %,

- granulation de la masse humide,
- 5 - séchage des granulés obtenus,
- calibrage des granulés,
- mélange avec, éventuellement, d'autres excipients (exemples : édulcorants, aromatisants et lubrifiants),
- 10 - compression du mélange final.

L'invention pourra être encore mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et qui constituent des modes de réalisation avantageux du procédé conforme à l'invention.

15 EXEMPLE 1 : Préparation d'un comprimé à croquer à base de carbonate de calcium

Dans un premier temps, on réalise le mélange de 125 parties en poids de carbonate de calcium, de 25 parties en poids de poudre de cacao, de 20 parties en poids d'agent de compression, notamment de sorbitol et 3 parties en poids de liant, notamment de polyvidone.

Le mélange ainsi réalisé est mouillé avec 28 parties d'eau purifiée, ce qui permet d'obtenir une masse humide ayant une teneur en matières sèches de 85 % à 87 %.

25 La masse humide ainsi obtenue est granulée, par exemple sur un granulateur oscillant équipé d'une grille de vide de maille de 1,6 mm.

Les granules ainsi obtenus sont séchés, notamment à l'intérieur d'une étuve, à une température d'environ 30 50°C jusqu'à l'obtention d'une humidité relative de 2 %.

Les granules secs ainsi obtenus sont calibrés sur une grille de vide de maille de 1 mm puis mélangés avec une quantité correspondante à 0,2 partie en poids d'aspartam, 1,4 parties en poids d'arôme noisette, 1 partie en poids de talc et 0,4 partie en poids de stéarate de magnésium.

Le mélange obtenu est homogénéisé.

A partir de ce mélange homogénéisé, on prépare des comprimés d'un poids unitaire de 1760 mg et d'une dureté de 8 à 10 kg.

5 Les comprimés sont ensuite dragéifiés selon le procédé conventionnel. L'enrobage, d'un poids d'environ 490 mg pour un comprimé, comporte de la gomme laque, du maltitol, de la gélatine, de la vanilline, du talc, du dioxyde de titane et de la cire d'abeille.

10 La composition des dragées est :

Carbonate de calcium	1250 mg
Poudre de cacao	250 mg
Sorbitol	200 mg
Polyvidone	30 mg
15 Aspartam	2 mg
Arôme noisette	14 mg
Talc	10 mg
Stéarate de magnésium	<u>4 mg</u>
	1760 mg

20 EXEMPLE 2 : Préparation d'un comprimé à croquer à base de phosphate de calcium

Dans un premier temps, on réalise le mélange de 160 parties en poids de phosphate de calcium, de 42 parties en poids de poudre de cacao, de 15 parties en poids d'agent de compression, notamment de sorbitol et 5 parties en poids de liant, notamment de polyvidone.

Le mélange ainsi réalisé est mouillé avec 30 parties d'eau purifiée, ce qui permet d'obtenir une masse humide ayant une teneur en matières sèches de 88 % à 90 %.

30 La masse humide ainsi obtenue est granulée, par exemple sur un granulateur oscillant équipé d'une grille de vide de maille de 1,6 mm.

Les granules ainsi obtenus sont séchés, notamment à l'intérieur d'une étuve, à une température d'environ 35 50°C jusqu'à l'obtention d'une humidité relative de 2 %.

Les granules secs ainsi obtenus sont calibrés sur

une grille de vide de maille de 1 mm puis mélangés avec une quantité correspondante à 1 partie en poids d'aspartam, 4 parties en poids d'arôme orange, 2 parties en poids de talc et 1 partie en poids de stéarate de magnésium.

5 Le mélange obtenu est homogénéisé.

A partir de ce mélange homogénéisé, on prépare des comprimés d'un poids unitaire de 2300 mg et d'une dureté de 8 à 10 kg.

La composition des comprimés est :

10	Phosphate neutre de calcium	1600 mg
	Poudre de cacao	420 mg
	Sorbitol	150 mg
	Polyvidone	50 mg
	Aspartam	10 mg
15	Arôme orange	40 mg
	Talc	20 mg
	Stéarate de magnésium	10 mg
		2300 mg

20 EXEMPLE 3 : Préparation d'un comprimé à croquer à base de troxérutine

Dans un premier temps, on réalise le mélange de 100 parties en poids de troxérutine, de 40 parties en poids de poudre de cacao, de 20 parties en poids d'agent de compression, notamment de mannitol.

25 Le mélange ainsi réalisé est mouillé avec 38 parties d'éthanol à 80 volumes, ce qui permet d'obtenir une masse humide ayant une teneur en matières sèches de 80 % à 82 %.

30 La masse humide ainsi obtenue est granulée, par exemple sur un granulateur oscillant équipé d'une grille de vide de maille de 1,6 mm.

Les granules ainsi obtenus sont séchés, notamment à l'intérieur d'une étuve, à une température d'environ 50°C jusqu'à l'obtention d'une humidité relative de 2 %.

35 Les granules secs ainsi obtenus sont calibrés sur une grille de vide de maille de 1 mm puis mélangés avec

une quantité correspondante à 0,6 parties en poids d'aspartam, 3 parties en poids d'arôme orange, 1,6 parties en poids de talc et 0,8 partie en poids de stéarate de magnésium.

5 Le mélange obtenu est homogénéisé.

A partir de ce mélange homogénéisé, on prépare des comprimés d'un poids unitaire de 1660 mg et d'une dureté de 8 à 10 kg.

La composition des comprimés est :

10	Troxérutine	1000 mg
	Poudre de cacao	400 mg
	Mannitol	200 mg
	Aspartam	6 mg
	Arôme orange	30 mg
15	Talc	16 mg
	Stéarate de magnésium	<u>8 mg</u>
		1660 mg

EXEMPLE 4 : Préparation d'un comprimé à croquer à base d'amoxicilline

20 On réalise le mélange de 100 parties en poids d'amoxicilline, de 45,6 parties en poids de poudre de cacao, de 4 parties en poids d'édulcorant, notamment d'aspartam, de 0,4 partie de silice colloïdale, 1 partie de talc, 1 partie de stéarate de magnésium et 8 parties

25 d'arôme mandarine ou antillais.

Le mélange ainsi obtenu est homogénéisé.

A partir de ce mélange homogénéisé, on prépare des comprimés d'un poids unitaire de 1600 mg et d'une dureté de 6 à 8 kg.

30 La composition des comprimés est :

	Amoxicilline trihydrate compactée	1000 mg
	Poudre de cacao	456 mg
	Aspartam	40 mg
	Silice colloïdale	4 mg
35	Talc	10 mg
	Stéarate de magnésium	10 mg

Arôme mandarine ou antillais 80 mg
1600 mg

EXEMPLE 5 : Préparation d'un comprimé à croquer à base d'aspartate d'arginine

5 On réalise le mélange de 100 parties en poids d'aspartate d'arginine, de 43 parties en poids de poudre de cacao, de 1,5 parties en poids de liant, notamment de polyvidone présentant une constante de viscosité K égale à 30.

10 Le mélange ainsi réalisé est mouillé avec 10 parties d'eau purifiée, ce qui permet d'obtenir une masse humide ayant une teneur en matières sèches de 92 % à 94 %.

15 La masse humide ainsi obtenue est granulée, par exemple sur un granulateur oscillant équipé d'une grille de vide de maille de 1,6 mm.

 Les granules ainsi obtenus sont séchés, notamment à l'intérieur d'une étuve, à une température d'environ 50°C jusqu'à l'obtention d'une humidité relative de 1 %.

20 Les granules secs ainsi obtenus sont calibrés sur une grille de vide de maille de 1 mm puis mélangés avec une quantité correspondante à 2 parties en poids d'aspartam, 1 partie en poids de talc et 1 partie en poids de stéarate de magnésium et 5 parties en poids d'arôme café.

 Le mélange obtenu est homogénéisé.

25 A partir de ce mélange homogénéisé, on prépare des comprimés d'un poids unitaire de 1535 mg et d'une dureté de 6 à 8 kg.

 La composition des comprimés est :

	Aspartate d'arginine	1000 mg
30	Poudre de cacao	430 mg
	Polyvidone (K = 30)	15 mg
	Aspartam	20 mg
	Talc	10 mg
	Stéarate de magnésium	10 mg
35	Arôme café	<u>50 mg</u>
		1535 mg

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de comprimés à croquer dont la substance active est choisie dans le groupe comprenant la troxérutine, le carbonate de calcium, le phosphate de calcium, l'aspartate d'arginine, le glutamate d'arginine et l'amoxicilline, caractérisé en ce qu'on fait

compression.

- 10 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de poudre de cacao mise en oeuvre est comprise entre 1 et 50 % en poids et de préférence entre 14 et 30 % en poids par rapport à la masse totale du comprimé.
- 15 3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la poudre de cacao mise en oeuvre présente une granulométrie de 25 à 75 microns.
4. Comprimé à croquer à base de troxérutine

masse totale des comprimés.

8. Comprimé à croquer d'aspartate d'arginine, caractérisé en ce qu'il contient, à titre d'agent de compression et de masquage du goût, une quantité de poudre de cacao d'environ 28 % en poids par rapport à la masse totale des comprimés.
- 5

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 497987
FR 9403142

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US-A-4 242 323 (DAVID G. VLOCK) * colonne 1, ligne 5 - ligne 9 * * colonne 2, ligne 29 - ligne 32 * * colonne 3, ligne 28 - ligne 45 * * colonne 3, ligne 55 - ligne 65 * * colonne 4, ligne 3 - ligne 19 * -----	1-3,5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
25 Novembre 1994		Ventura Anat, A
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant</p>		